

Guillermo Bugedo^{1,3}, Eduardo Tobar^{2,3}, Marcia Aguirre³, Hugo Gonzalez³, Jorge Godoy³, Maria Teresa Lira³, Pilar Lora³, Eduardo Encalada³, Antonio Hernandez², Vinko Tomicic³, José Castro³, Juan Jara³, Max Andresen^{1,2}, Héctor Ugarte³

1. Departamento de Medicina Intensiva, Pontificia Universidad Católica de Chile - Santiago, Chile.
2. Hospital Clínico Universidad de Chile - Santiago, Chile.
3. Grupo Chileno Universitario de Medicina Intensiva - Santiago, Chile.

Estudo realizado em unidades de terapia intensiva de 13 instituições no Chile.*

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 8 de julho de 2013
Aceito em 25 de agosto de 2013

Autor correspondente:

Guillermo Bugedo
Código Postal: 6510260
Caixa Postal: 114-D - Santiago, Chile
E-mail: gbugedo@gmail.com

DOI: 10.5935/0103-507X.20130034

Implantação de protocolo de redução de sedação profunda baseado em analgesia comprovadamente seguro e factível em pacientes submetidos à ventilação mecânica

The implementation of an analgesia-based sedation protocol reduced deep sedation and proved to be safe and feasible in patients on mechanical ventilation

RESUMO

Introdução: A sedação profunda em pacientes gravemente enfermos se associa a uma maior duração da ventilação mecânica e à permanência mais longa na unidade de terapia intensiva. Diversos protocolos foram utilizados para melhorar esses desfechos. Implantamos e avaliamos um protocolo de sedação baseado em analgesia, direcionado por objetivos e cuidado por enfermeiros, em pacientes gravemente enfermos submetidos à ventilação mecânica.

Métodos: Realizamos um estudo multicêntrico prospectivo em duas fases (antes e depois), que envolveu 13 unidades de terapia intensiva localizadas no Chile. Após uma fase observacional (grupo observacional, N=155), delineamos, implantamos e avaliamos um protocolo de sedação cuidado por enfermeiros, direcionado por objetivos (grupo de intervenção, N=132) para tratar pacientes que necessitaram de ventilação mecânica por mais do que 48 horas. O parâmetro primário de avaliação foi a obtenção de dias livres de ventilador até o dia 28.

Resultados: No grupo de intervenção, a proporção de pacientes com sedação profunda ou coma diminuiu de 55,2 para 44,0%. A incidência de agitação não se alterou entre os períodos, permanecendo em cerca de 7%. Dias livres de ventilador até o dia 28, permanência na unidade de terapia intensiva e mortalidade foram similares em ambos os grupos. Após 1 ano, a presença de sintomas de desordem de estresse pós-traumático nos sobreviventes foi similar entre os grupos.

Conclusões: Delineamos e implantamos no Chile um protocolo de sedação baseado em analgesia, direcionado por objetivos e cuidado por enfermeiros. Embora não se tenha observado melhora nos principais desfechos, observamos que o presente protocolo foi seguro e factível, e que resultou em períodos mais curtos de sedação profunda, sem aumento da agitação.

Descritores: Analgesia; Sedação profunda; Segurança do paciente; Respiração artificial; Protocolos clínicos; Unidades de terapia intensiva

Registro do estudo: ClinicalTrials.gov NCT00403208

INTRODUÇÃO

Sedação e analgesia são essenciais para a maioria dos pacientes que necessitam de ventilação mecânica na unidade de terapia intensiva (UTI).⁽¹⁻⁵⁾ A sedação diminui a resposta de estresse, proporciona ansiólise e melhora a tolerância ao suporte ventilatório. Entretanto, os fármacos sedativos têm sido associados a efeitos adversos, que resultam em prolongamento do suporte ventilatório e em maior tempo de permanência no hospital.^(3,6,7)

Diferentes estudos demonstraram que o uso de protocolos, sistemas de pontuação de sedação e interrupções diárias dos agentes sedantes podem

reduzir a duração da ventilação mecânica e o tempo de permanência na UTI.⁽⁸⁻¹¹⁾ Contudo, tem sido relatada uma ampla variedade de esquemas de sedação e práticas utilizadas nas UTIs de todo o mundo, e 32 a 57% dos pacientes têm sedação profunda ou são sedados em níveis mais profundos do que o necessário.^(1,2,4,5) Tem sido sugerido que a analgesia é o primeiro passo para melhorar o conforto de pacientes submetidos a ventilação mecânica.^(12,13) Dados recentes sugerem que um protocolo com base em analgesia reduz o uso de hipnóticos e pode melhorar a prática de sedação em pacientes com necessidade de ventilação mecânica.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Neste estudo, avaliamos a prática clínica de analgesia e sedação em pacientes gravemente enfermos com necessidade de ventilação mecânica por mais do que 48 horas. Com base em nossos achados, delineamos e implantamos um protocolo de sedação cuidado por enfermeiros dirigido por objetivos, com base em analgesia, e avaliamos seu impacto na duração da ventilação mecânica, profundidade da sedação e prevalência de sintomas de desordem de estresse pós-traumático 1 ano após a ventilação mecânica.

MÉTODOS

Delineamento do estudo

Este estudo prospectivo, não randomizado, multicêntrico em duas fases (antes e depois) se concentrou em pacientes gravemente enfermos que necessitaram de ventilação mecânica por mais de 48 horas, envolvendo 13 UTIs do Chile (*e-supplement*). Inicialmente, o período observacional durou 10 semanas, de abril a junho de 2006.⁽¹⁷⁾ Essa fase observacional foi seguida de análise dos dados e um *workshop*, no qual foi delineado um protocolo de sedação com base em analgesia, cuidado por enfermeiros e guiado por objetivos. Após treinamento de médicos e enfermagem para sua aplicação, a fase de intervenção foi aplicada por 12 semanas, desde o final de outubro de 2006 até janeiro de 2007. Todas as instituições e seus correspondentes comitês de ética aprovaram o protocolo. Foi obtido o consentimento livre e esclarecido de um representante autorizado do paciente para o período de intervenção.

Pacientes

A população do estudo incluiu pacientes com mais de 18 anos de idade com necessidade prevista de ventilação mecânica por mais de 48 horas. As 13 UTIs compreenderam um grupo heterogêneo, que incluiu centros universitários, um sistema privado de

saúde e hospitais públicos. Enfermeiros treinados da equipe do estudo triaram diariamente pacientes quanto à elegibilidade. Os critérios de exclusão incluíram os seguintes: pacientes com doença neurológica como diagnóstico primário de admissão (trauma craniano, acidente vascular cerebral - AVC etc.), insuficiência hepática ou renal final prévia, um segundo período de ventilação mecânica durante a hospitalização, ventilação mecânica há mais de 24 horas antes da admissão à UTI, abuso de drogas, e mortalidade prevista em curto prazo.

Grupo observacional

Durante o período observacional, em cada uma das UTIs enfermeiros foram treinados para utilizar a Escala de Agitação-Sedação (SAS),⁽¹⁸⁾ aplicada duas vezes ao dia. Na ocasião, apenas dois centros tinham um protocolo de sedação e nenhum outro protocolo de sedação foi utilizado durante essa fase. Os dados obtidos não foram fornecidos aos médicos da equipe da UTI.

Grupo de intervenção

Em agosto de 2006, foi realizado um *workshop* de 1 dia com a participação de pelo menos 1 profissional de enfermagem e 1 médico de cada uma das UTIs para definir o protocolo prospectivo de sedação. Os dados do período observacional foram apresentados e discutidos. Um achado fundamental foi a elevada proporção de pacientes em sedação profunda.⁽¹⁷⁾ Com base nesse achado, foi delineado, para a equipe de pesquisa, um protocolo com base em analgesia, direcionado por objetivos e cuidado por enfermeiros. Essa proposta foi discutida em grupos e, finalmente, aprovada por todos os participantes.

Esse protocolo pode ser resumido nos seguintes passos: o médico atendente definia um objetivo diário de sedação, geralmente SAS 3-4. Era permitido um nível profundo de sedação (SAS 1-2) na presença de insuficiência respiratória grave (proporção pressão arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ com pressão positiva expiratória final - $\text{PEEP} \geq 10 \text{ cm H}_2\text{O}$, importante assincronia paciente-ventilador, modos não convencionais de ventilação mecânica ou ventilação minuto alta) ou grave insuficiência cardíaca (doses altas de fármacos vasoativos, índice cardíaco $< 2,0 \text{ L/min/m}^2$ ou lactato arterial $> 4 \text{ mmol/L}$). Foram titulados fentanil (de $0,6 \mu\text{g/kg/h}$ a $3,6 \mu\text{g/kg/h}$) e midazolam (de $0,015 \text{ mg/kg/h}$ a $0,09 \text{ mg/kg/h}$) por meio de infusão endovenosa contínua, em conformidade com uma tabela de prescrição, gerando 12 diferentes níveis de fármacos (Tabela 1). Para evitar sedação profunda e gerenciar o controle da dor, foi aplicado fentanil nos primeiros três níveis antes de iniciar a admi-

nistração de midazolam.⁽¹²⁾ Essa tabela foi delineada com base nas doses observadas de fentanil e midazolam durante a fase observacional.⁽¹⁷⁾ A qualquer momento, eram permitidos bólus endovenosos antes de aumentar as taxas de infusão dos sedativos. Se o paciente estivesse agitado, apesar da administração de doses máximas (fentanil 3,6µg/kg/h e midazolam 0,09mg/kg/h), era permitido um aumento das doses de midazolam ou o acréscimo de um terceiro fármaco, segundo as orientações do médico da equipe. Haloperidol era recomendado para agitação e *delirium*. No presente estudo, não implantamos uma avaliação sistemática do diagnóstico de *delirium*. Não foi utilizado rotineiramente bloqueio neuromuscular (BNM). Contudo, este foi permitido em pacientes com grave insuficiência respiratória e assincronia, e sua necessidade era avaliada diariamente. Foi assegurada sedação profunda antes de iniciar o BNM.

A proporção enfermeiro/leito no Chile é tipicamente 1/3-4. Uma vez que o paciente tivesse sido intubado, era iniciado fentanil na dose de 1,8µg/kg/h (nível 3), e a infusão dos fármacos era titulada para assegurar que o paciente permanecesse calmo e cooperativo ou levemente sedado (SAS 3 ou 4). Se o objetivo diário fosse de SAS 1 ou 2, a infusão dos fármacos era aumentada. Eram recomendadas pelo menos quatro avaliações diárias do nível SAS.

Uma vez delineado o protocolo, foi proporcionado um programa educacional no centro para todos os enfermeiros e médicos que trabalhavam na UTI. Durante essas sessões, os dados da fase observacional foram mostrados, assim como foi apresentado o novo protocolo. Foram reforçados os objetivos diários de sedação e avaliações de nível SAS. O recrutamento de pacientes para o período de intervenção começou no fim de outubro de 2006 e terminou em janeiro de 2007.

Aquisição e análise dos dados

Um ou dois enfermeiros de cada centro foram treinados para aquisição dos dados. Dados demográficos primários, diagnóstico de admissão e pontuações segundo os sistemas *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) foram registrados. Dados hemodinâmicos, parâmetros do ventilador e gasometria arterial foram monitorados e registrados diariamente na primeira semana.

O tipo de analgésicos e de sedativos administrados, suas posologias e forma de administração (bólus endovenoso ou infusão) foram registrados na primeira semana e, a partir de então, semanalmente. As avaliações do SAS consideraram apenas duas avaliações do período de intervenção, para comparação com a fase observacional. Definiram-se sedação profunda como nível SAS 1-2, e agitação como nível SAS 5-7.

Avaliações de parâmetros

O parâmetro primário foi a obtenção de dias livres de ventilador no dia 28 (definido como “zero” para os não sobreviventes). Os parâmetros secundários foram diminuição da permanência no hospital e na UTI, assim como proporção diminuída de pacientes em sedação profunda. As questões de segurança incluíram autoextubações e autorremoção do cateter central, além de deslocamentos do tubo nasogástrico.

Após 1 ano, os sobreviventes foram avaliados por entrevista telefônica quanto a memórias de experiências traumáticas durante a permanência na UTI (pesadelos, pânico, dor e sufocação) e sintomas de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), por meio da escala *Post-Traumatic Stress Syndrome 10* (PTSS-10).⁽¹⁹⁾ Pontuação na escala PTSS-10 >35 foi definida como PTSD.

Análise estatística

Dados descritivos são apresentados como porcentagens, médias (DP) para variáveis com distribuição normal e medianas (IQR) para variáveis contínuas sem distribuição normal. Para avaliar as diferenças entre os grupos, foram utilizados: o teste exato de Fisher para as variáveis categóricas, o teste *t* de *Student* de duas amostras para variáveis contínuas paramétricas, e o teste de duas amostras de Mann-Whitney-Wilcoxon para variáveis não paramétricas. Com base em nossos dados prévios,⁽²⁰⁾ o presente estudo planejou a inclusão de 280 pacientes para detectar uma diferença de 20% em termos de dias livres de ventilador no dia 28, com 80% de potência e 0,05 de erro tipo I.

Todos os testes estatísticos foram bicaudais e considerados estatisticamente significantes com o nível de 0,05. Para todas as análises foi utilizado o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para *Windows*, versão 13.0.

Tabela 1 - Taxas de infusão contínua de fentanil e midazolam, começando no nível 3 (fentanil 1,8µg/kg/min sem midazolam)

Nível de infusão	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Fentanil (µg/kg/h)	0,6	1,2	1,8	1,8	2,4	2,4	3	3	3,6	3,6	3,6	3,6
Midazolam (mg/kg/h)	0	0	0	0,015	0,015	0,03	0,03	0,045	0,045	0,06	0,075	0,09

RESULTADOS

Durante os períodos observacional e de intervenção, revisamos, respectivamente, 634 e 598 pacientes que necessitaram de ventilação. Após rever os critérios de exclusão, inscrevemos 155 (24,4%) pacientes no grupo observacional e 132 (22,1%) pacientes no grupo de intervenção (*e-supplement*). Ambos os grupos eram comparáveis em termos de diagnóstico de admissão, gravidade da doença e presença de comorbidades (Tabela 2).

Tabela 2 - Dados demográficos basais dos pacientes

Variáveis	Grupo observacional (N=155)	Grupo intervenção (N=132)	Valor de p
Masculino	88 (57)	66 (50)	0,251
Idade (anos)	60±18	59±19	0,578
APACHE II	18 [15-22]	17 [12-22]	0,839
SOFA	7 [6-10]	8 [5-10]	0,762
Diagnóstico de admissão			
Problema clínico	82 (53)	83 (63)	0,088
Sepse	98 (63)	90 (68)	0,379
LPA/SDRA	73 (47)	58 (44)	0,495
DPOC	30 (19)	21 (16)	0,447
Insuficiência cardíaca	27 (17)	17 (13)	0,287
Infarto agudo do miocárdio	6 (4)	6 (5)	0,776
Imunossupressão	10 (7)	10 (8)	0,709
Trauma	14 (9)	12 (9)	0,986
Razão para ventilação mecânica			
Insuficiência respiratória aguda	86 (56)	82 (62)	
Insuficiência respiratória hipercápnica	21 (14)	19 (14)	
Insuficiência circulatória	48 (31)	31 (24)	0,364
Parâmetros ventilatórios			
Volume corrente (ml/kg)	9,2±2,0	9,3±2,1	0,745
PEEP (cm H ₂ O)	7,7±3,1	8,2±2,8	0,181
Pressão platô (cm H ₂ O)	22,9±4,9	23,4±6,3	0,541
PaO ₂ /FiO ₂	225±97	241±115	0,209
PaO ₂ /FiO ₂ ≤200	42,5	44,7	0,720

APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; LPA/SDRA - lesão pulmonar aguda/síndrome do desconforto respiratório agudo; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; PEEP - pressão positiva expiratória final. Resultados expressos por número (%), média±desvio padrão ou mediana (variação interquartil).

Os dados ampliados relativos ao grupo observacional foram previamente publicados.⁽¹⁷⁾ Midazolam e fentanil foram os fármacos mais frequentemente utilizados para sedação e analgesia durante a ventilação mecânica. Esses fármacos foram utilizados em 133 (85,8%) e 126 (81,3%)

pacientes, respectivamente. Propofol, morfina e lorazepam foram utilizados em apenas 17 (10,9%), 26 (16,8%) e 3 (3,9%) pacientes, respectivamente.

Durante a fase de intervenção, a aplicação do protocolo aumentou a dose de fentanil e diminuiu a dose de midazolam (Tabela 3). Dentre os pacientes do grupo de intervenção, 25% não necessitaram de infusões de midazolam. O uso de bloqueador neuromuscular não foi significativamente reduzido no grupo de intervenção (Tabela 3).

Tabela 3 - Doses de midazolam e fentanil entre os dias 1 a 7 e uso de haloperidol e relaxantes musculares

Variáveis	Grupo observacional (N=155)	Grupo intervenção (N=132)	Valor de p
Midazolam			
Dose total (mg)	287 (24-731)	86 (0-404)	<0,001
Taxa média (mg/kg/h)	0,03 (0,01-0,06)	0,01 (0-0,03)	<0,001
Fentanil			
Dose total (mg)	5,2 (0,36-15,8)	14,1 (4,5-27,3)	<0,001
Taxa média (µg/kg/h)	0,6 (0,1-1,4)	1,5 (0,8-2,4)	<0,001
Uso de haloperidol	15 (9,7)	16 (12,1)	
Dose diária média (mg)	2,4±3,2	2,8±2,9	
Uso de bloqueio neuromuscular			
Infusões e bólus endovenoso	47 (30,3)	29 (22)	0,110
Infusões >24 horas	25 (16,1)	13 (9,8)	0,118

Resultados expressos por número (%), média±desvio padrão ou mediana (variação interquartil).

Ocorreram 1.640 avaliações de SAS no grupo observacional e 1.350 avaliações de SAS no grupo de intervenção. A proporção de pontuações SAS 3-4 aumentou de 37,1% para 48,7% no grupo de intervenção, enquanto as pontuações SAS 1-2 diminuíram de 55,2 para 44,0% (p=0,001) (Figura 1). Os níveis de agitação não se modificaram entre os períodos, permanecendo em cerca de 7%.

O tempo com ventilação mecânica, o número de dias livres de ventilador e a duração da permanência na UTI e hospital, assim como a mortalidade aos 28 dias, foram similares entre os grupos (Tabela 4). Questões de segurança relacionadas com o protocolo de intervenção não diferiram em relação ao período observacional (Tabela 4). Dois pacientes no grupo de intervenção foram retirados do protocolo em razão de efeitos adversos, provavelmente relacionados às altas doses de fentanil (ambos os pacientes tinham íleo e hipertensão intra-abdominal).

A mortalidade em 1 ano para a população total foi de 49% (142/287), e 52% dos sobreviventes (75/149) responderam ao questionário PTSS-10 (42 não puderam ser encontrados,

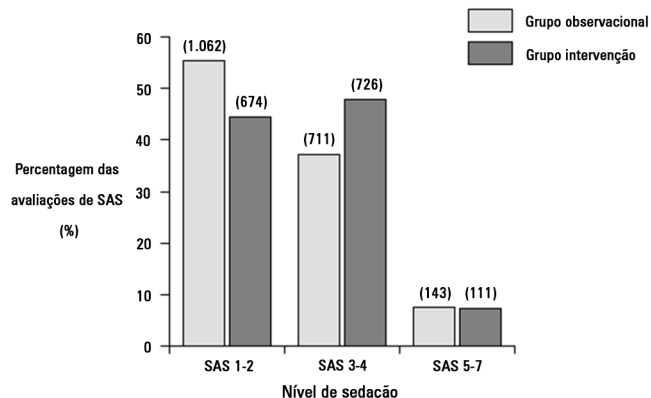


Figura 1 - Percentagem de avaliações de sedação-agitação em nível 1-2 (sedação profunda e coma), nível 3-4 (sedação leve ou desperto) e nível 5-7 (agitação) em ambos os grupos, durante a primeira semana ($p=0,001$). SAS - Escala de Agitação-Sedação.

Tabela 4 - Desfechos principais e de segurança nos grupos observacional e de intervenção

Variáveis	Grupo observacional (N=155)	Grupo intervenção (N=132)	Valor de p
Dias livres de ventilador até o dia 28	8 (0-23)	13 (0-24)	0,430
Dias sob ventilação mecânica	8 (4-13)	7 (4-15,5)	0,934
Tempo de permanência na UTI	10 (6-15)	11 (6-18)	0,457
Tempo de permanência no hospital	18 (10-33)	18 (10-31)	0,795
Mortalidade em 28 dias	57 (36,7)	45 (34,1)	0,636
Mortalidade em 1 ano	77 (50)	65 (49)	0,941
Autoextubações	14 (9,0)	12 (9,1)	0,98
Reintubação dentro de 48 horas	8/116 (6,9)	7/102 (6,9)	0,98
Traqueostomia	12 (7,7)	6 (4,5)	0,27
Deslocamento de cateter central	2 (1,3)	1 (0,8)	0,66
Deslocamento de tubo nasogástrico	7 (4,5)	4 (3,0)	0,51

UTI - unidade de terapia intensiva. Resultados expressos por número (%), média±desvio padrão ou mediana (variação interquartil).

14 recusaram o consentimento e 14 não foram capazes de responder). A pontuação média no PTSS-10 foi de 29 ± 14 , e 20 (27%) pacientes tiveram escores >35 , sem diferenças entre os grupos (Tabela 5). Não foi identificada qualquer relação entre uso e doses de fármacos hipnóticos, analgésicos e BNM, ou sobre o nível de sedação durante a ventilação mecânica e sintomas de PTSD. Pacientes com memórias traumáticas tiveram uma maior prevalência de PTSS-10 >35 ($p<0,005$).

DISCUSSÃO

Neste estudo multicêntrico em duas fases realizado em um único país, o delineamento e a aplicação de um protocolo de sedação baseado em analgesia, guiado por objetivos e

Tabela 5 - Memórias traumáticas e pontuação na escala PTSS-10 (*Post-Traumatic Stress Syndrome 10*) após 1 ano

Variáveis	Grupo observacional (N=40)	Grupo intervenção (N=35)	Valor de p
Pesadelos	22 (55)	15 (43)	0,294
Ansiedade grave ou pânico	16 (40)	12 (34)	0,610
Dor grave	12 (30)	13 (37)	0,513
Sufocação	18 (45)	18 (51)	0,578
PTSS-10	28 (19-3)	26 (17-38)	0,840
PTSS-10 >35	11 (27,5)	9 (25,7)	0,980

PTSS - desordem de estresse pós-traumático; PTSS-10 - questionário *post-traumatic stress syndrome-10*. Resultados expressos por número (%) ou mediana (variação interquartil).

controlado por enfermeiros, não demonstraram diferenças significativas nos principais desfechos. Foi demonstrado que o presente protocolo é seguro e factível em nossa população, que apresentou diminuição do tempo sob sedação profunda. Além disso, a presença de sintomas de desordem de estresse pós-traumático nos sobreviventes 1 ano após a ventilação mecânica foi comparável entre os grupos.

A sedação baseada em analgesia, que foi utilizada primariamente no campo cirúrgico⁽²¹⁾ e, mais recentemente, na população mista geral,^(15,16,22) é um termo relativamente novo em UTI. A analgesia, em geral, não é medida e é, algumas vezes, ignorada durante ventilação mecânica.⁽¹⁴⁾ Embora as diretrizes de sedação recomendem que a sedação seja iniciada apenas proporcionando analgesia adequada,^(12,13) em estudos recentes, uma parte significativa dos pacientes não receberam opioides ou controle da dor conforme necessário.^(23,24) Além do mais, em uma grande amostra italiana de pacientes em pós-operatório submetida a cirurgia eletiva ou emergencial, 49% deles não receberam qualquer opioide.⁽²⁵⁾ Ao delinear o protocolo durante o *workshop*, procuramos assegurar analgesia apropriada antes de administrar hipnóticos.

Durante a fase observacional, encontramos que uma grande parte (cerca de 50%) dos pacientes estava em estados profundos de sedação, de forma similar ao estudo de Payen et al.⁽²⁾ Midazolam e, em menor proporção, propofol foram os fármacos mais utilizados em nossos pacientes. Quando aplicamos nosso protocolo, reduzimos intensamente o uso de midazolam e observamos a redução de 10% no número de pacientes em sedação profunda, o que se constituiu em um achado persistente durante a primeira semana de ventilação mecânica. No entanto, não pudemos determinar se o impacto positivo no nível de sedação, observado no grupo de intervenção, foi atingido em razão do uso sistemático de uma escala de sedação, em razão de uma diminuição das necessidades de midazolam, ou de ambos.⁽¹¹⁾

O uso de hipnóticos é associado a reconhecidos efeitos colaterais, como níveis mais profundos de sedação, depressão hemodinâmica, maior duração da ventilação mecânica e, mais recentemente, *delirium* e disfunção cognitiva crônica.^(7,14,16,26) Os opioides vêm sendo há muito reconhecidos como fármacos poupadores de hipnóticos, o que pode tornar mais leve o nível de sedação, facilitar a avaliação do paciente, tornar mais rápido o despertar e diminuir o tempo sob ventilação mecânica.^(15,16) O efeito poupador de hipnóticos que obtivemos com nosso protocolo compara-se de forma muito próxima com o relatado no estudo de Park et al., que identificaram que 37% dos pacientes, em uma população cirúrgica mista, não necessitaram de hipnóticos durante o suporte ventilatório quando instituído um regime de sedação baseado em analgesia.⁽¹⁵⁾

Um achado controverso no presente estudo foi que a aplicação de um protocolo de sedação baseado em analgesia diminuiu a incidência de sedação profunda, mas não obteve redução na duração do tempo sob ventilação mecânica. O estudo foi delineado para detectar uma diferença de 20% nos dias livres de ventilador, o que, com base na literatura, parece ser um efeito viável.⁽⁸⁻¹⁰⁾ O uso de infusão contínua, que pode prolongar a duração da ventilação, pode explicar essa ausência de benefício.⁽²⁶⁾ Entretanto, barreiras culturais são difíceis de vencer, em razão da baixa proporção enfermeiro/leito em nosso país. Ao introduzir um protocolo cuidado por enfermeiros e guiado por objetivos, podemos ter estabelecido o primeiro passo para uma iniciativa segura voltada para os pacientes que necessitam de ventilação mecânica em nosso país.

O uso de fármacos com meias-vidas de eliminação relativamente longas, como midazolam e fentanil, também poderia explicar essa ausência de benefícios. Por exemplo, Carson et al. demonstraram que os pacientes que utilizaram propofol em vez de lorazepam necessitaram de menor tempo em ventilação mecânica, apesar de o grupo com propofol ter utilizado quase o triplo da dose de morfina.⁽²⁷⁾

Diversas outras razões podem explicar esse achado negativo, como a falta de um protocolo para desmame da ventilação mecânica, o que pode ter um importante impacto no tempo necessário de ventilação mecânica.⁽²⁴⁾ Esse fato também reflete a heterogeneidade no cuidado nas UTIs envolvidas (*e-supplement*). Além disso, a intensidade das atividades em nosso protocolo foram baixas, em comparação a estudos recentes.⁽¹³⁾ Avaliações mais frequentes do nível de sedação e intervenções poderiam ter demonstrado um impacto clínico maior. Entretanto, observamos que o presente protocolo foi seguro e factível.

Finalmente, ao diminuir a profundidade da sedação, esperamos uma menor incidência dos TEPT.⁽²⁸⁻³¹⁾ Contudo, não foram identificadas diferenças entre a exposição a fármacos ou nível de sedação e desenvolvimento dos TEPT. O alto índice de dados perdidos, principalmente de pacientes de zonas rurais, pode nos ter impedido de obter conclusões adicionais a esse respeito.

Limitações do estudo

A natureza longitudinal do estudo, em oposição a um estudo randomizado, pode ter influenciado o tipo de pacientes e seu tratamento. Esse método foi preferido por diversas razões. Primeiramente, em sua maioria, as unidades envolvidas no estudo não tinham um protocolo de sedação para pacientes com necessidade de ventilação mecânica. Sabendo de antemão suas práticas e fármacos preferidos, pudemos obter maior aceitação para o protocolo proposto.

Embora tenhamos delineado um esquema de sedação baseado em analgesia, não avaliamos rotineiramente os níveis de dor em nossos pacientes. Chanques et al. sugeriram que a avaliação sistemática da dor pode diminuir o tempo necessário de ventilação mecânica.⁽³²⁾ Entretanto, delineamos o protocolo de intervenção após os dados observacionais que já tínhamos coletado; assim não tínhamos dados basais com os quais comparar. Além do mais, em razão da natureza do protocolo baseado em analgesia, não esperávamos que dor fosse um problema mais importante.

Pela mesma razão, deveríamos ter medido os efeitos adversos de opioides, como íleo adinâmico ou *delirium*. Contudo, estudos recentes de sedação baseada em analgesia não mostraram diferenças na incidência de íleo em comparação a sedação padrão baseada em hipnóticos.⁽¹⁶⁾

Finalmente, *delirium* é uma complicação de fármacos sedativos.^(7,33) Na ocasião do presente estudo, o *delirium* não era habitualmente avaliado nas unidades envolvidas no estudo. Contudo, desde a conclusão deste estudo, validamos um instrumento para diagnóstico de *delirium* em pacientes de UTI.⁽³⁴⁾ Agitação, autoextubações não planejadas e uso de haloperidol não foram aumentadas, apesar de os pacientes estarem mais despertos.^(35,36)

CONCLUSÕES

Delineamos e implantamos um protocolo de sedação baseado em analgesia, guiado por objetivos e controlado por enfermeiros, em um estudo multicêntrico realizado em uma única nação. Apesar de não ter sido observada melhora nos principais parâmetros, ficou demonstrado que

o presente protocolo é seguro e factível, tendo apresentado diminuição dos períodos em sedação profunda, sem aumento da agitação. Este pode ser um primeiro passo em uma iniciativa segura para a sedação de pacientes mecanicamente ventilados no Chile.

AGRADECIMENTOS

Conicyt, Chile, FONIS SA05I20091.

* Pessoas e instituições envolvidas no estudo: Jorge Godoy, Helem Lazcano, Norma Mestas (Hospital Sotero Río); Hugo González, Eleodoro Espinoza, Erika Navarro (Hospital San Juan de Dios); José Miguel Puccio, Andrea Freitte, Pía Seguel (Hospital San José); Antonio Hernández, Nancy González (Hospital Militar); José Castro, Francesca Bello, Vilma Navarro, Araceli Aceiton (Hospital Dipreca); Vinko Tomicic, Jerónimo Graf, Juan Abarca, Tania López, Mariel Reyes, Fernando Nagano (Clínica Alemana); Guillermo Villamizar, Nicolás Baeza, Milena Sepúlveda (Hospital Padre Hurtado); Eduardo Encalada, Elsa Morales, Pamela Espinoza (Hospital Valparaíso); Héctor Ugarte, María Eugenia Urizar,

Antonina Figueroa (Hospital Coquimbo); Guillermo Bugedo, Max Andresen, Eduardo Tobar, Marcia Aguirre, Loreto Villa, María José Vacarezza, María Teresa Lira (Hospital Universidad Católica); José Castro, Carlos Romero, Paulina Aspee (Hospital Universidad de Chile); Juan Jara, Mauricio Chandía, Valentina Saldías, Yuri Salazar (Hospital de Talca); Maria Teresa Caballero, Linfa Chiang (Hospital Naval); Pilar Lora, Maria Luisa Montero, Sandra Muñoz (Hospital Luis Tisné).

Contribuições dos autores

G Bugedo e E Tobar conceberam o estudo, participaram de seu delineamento e coordenação, realizaram a análise estatística e ajudaram no preparo do manuscrito.

MT Lira tomou parte no delineamento e coordenação do estudo.

M Aguirre, H Gonzales, J Godoy, P Lora, E Encalada, A Hernandez, V Tomicic, J Castro, J Jara, M Andresen e H Ugarte participaram do delineamento do estudo e coordenaram o estudo em cada centro.

Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

ABSTRACT

Introduction: Deep sedation in critically ill patients is associated with a longer duration of mechanical ventilation and a prolonged length of stay in the intensive care unit. Several protocols have been used to improve these outcomes. We implement and evaluate an analgesia-based, goal-directed, nurse-driven sedation protocol used to treat critically ill patients who receive mechanical ventilation.

Methods: We performed a prospective, two-phase (before-after), non-randomized multicenter study that involved 13 intensive care units in Chile. After an observational phase (observational group, n=155), we designed, implemented and evaluated an analgesia-based, goal-directed, nurse-driven sedation protocol (intervention group, n=132) to treat patients who required mechanical ventilation for more than 48 hours. The primary outcome was to achieve ventilator-free days by day 28.

Results: The proportion of patients in deep sedation or in a coma decreased from 55.2% to 44.0% in the interventional group. Agitation did not change between the periods and remained approximately 7%. Ventilator-free days to day 28, length of stay in the intensive care unit and mortality were similar in both groups. At one year, post-traumatic stress disorder symptoms in survivors were similar in both groups.

Conclusions: We designed and implemented an analgesia-based, goal-directed, nurse-driven sedation protocol in Chile. Although there was no improvement in major outcomes, we observed that the present protocol was safe and feasible and that it resulted in decreased periods of deep sedation without increasing agitation.

Keywords: Analgesia; Deep sedation; Patient safety; Respiration, artificial; Clinical protocols; Intensive care units

REFERÊNCIAS

1. Martin J, Franck M, Fischer M, Spies C. Sedation and analgesia in German intensive care units: how is it done in reality? Results of a patient-based survey of analgesia and sedation. *Intensive Care Med.* 2006;32(8):1137-42.
2. Payen JF, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou JL, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology.* 2007;106(4):687-95; quiz 891-2.
3. Arroliga A, Frutos-Vivar F, Hall J, Esteban A, Apezteguía C, Soto L, Anzueto A; International Mechanical Ventilation Study Group. Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest.* 2005;128(2):496-506.
4. Mehta S, Burry L, Fischer S, Martinez-Motta JC, Hallett D, Bowman D, Wong C, Meade MO, Stewart TE, Cook DJ; Canadian Critical Care Trials Group. Canadian survey of the use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2006;34(2):374-80.
5. Weinert CR, Calvin AD. Epidemiology of sedation and sedation adequacy for mechanically ventilated patients in a medical and surgical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2007;35(2):393-401.
6. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med.* 1998;129(6):433-40.
7. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 2006;104(1):21-6.
8. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1471-7.
9. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med.* 1996;335(25):1864-9.
10. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1999;27(12):2609-15.
11. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Fangio P, Lacherade JC, Jabot J, Appéré-De-Vecchi C, et al. Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med.* 2005;33(1):120-7.
12. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, Chalfin DB, Masica MF, Bjerke HS, Coplin WM, Crippen DW, Fuchs BD, Kelleher RM, Marik PE, Nasraway SA Jr, Murray MJ, Peruzzi WT, Lumb PD; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med.* 2002;30(1):119-41. Erratum in: *Crit Care Med.* 2002;30(3):726.
13. Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J, Herridge M, Ferguson N, Devlin J, Tanios M, Dodek P, Fowler R, Burns K, Jacka M, Olafson K, Skrobik Y, Hébert P, Sabri E, Meade M; SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308(19):1985-92. Erratum in: *JAMA.* 2013;309(3):237.
14. Richman PS, Baram D, Varela M, Glass PS. Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1395-401.
15. Park G, Lane M, Rogers S, Bassett P. A comparison of hypnotic and analgesic based sedation in a general intensive care unit. *Br J Anaesth.* 2007;98(1):76-82.
16. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarnvig IL, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial [ISRCTN47583497]. *Crit Care.* 2005;9(3):R200-10.
17. Tobar E, Bugeo G, Andresen M, Aguirre M, Lira MT, Godoy J, et al. [Characteristics and impact of sedation, analgesia, and neuromuscular blockage in critical patients undergoing prolonged mechanical ventilation.]. *Med Intensiva.* 2009;33(7):311-20. Spanish.
18. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med.* 1999;27(7):1325-9.
19. Stoll C, Kapfhammer HP, Rothenhäusler HB, Haller M, Briegel J, Schmidt M, et al. Sensitivity and specificity of a screening test to document traumatic experiences and to diagnose post-traumatic stress disorder in ARDS patients after intensive care treatment. *Intensive Care Med.* 1999;25(7):697-704.
20. Tomicic V, Espinoza M, Andresen M, Molina J, Calvo M, Ugarte H, Godoy J, Gálvez S, Maurelia JC, Delgado I, Delgado I, Esteban A; Grupo Chileno para el Estudio de la Ventilación Mecánica. [Characteristics and factors associated with mortality in patients receiving mechanical ventilation: first Chilean multicenter study]. *Rev Med Chil.* 2008;136(8):959-67. Spanish.
21. Dahaba AA, Grabner T, Rehak PH, List WF, Metzler H. Remifentanyl versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients: a randomized double blind study. *Anesthesiology.* 2004;101(3):640-6.
22. Spies C, Macquill M, Heymann A, Ganea C, Krahe D, Assman A, et al. A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanyl with fentanyl in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2011;37(3):469-76.
23. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA.* 2009;301(5):489-99.
24. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomas JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9607):126-34.
25. Bertolini G, Minelli C, Latronico N, Cattaneo A, Mura G, Melotti RM, Iapichino G; Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva. The use of analgesic drugs in postoperative patients: the neglected problem of pain control in intensive care units. An observational, prospective, multicenter study in 128 Italian intensive care units. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58(1):73-7.
26. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest.* 1998;114(2):541-8.
27. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, Vinayak A, Campbell-Bright S, Levitt J, et al. A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1326-32.
28. Nelson BJ, Weinert CR, Bury CL, Marinelli WA, Gross CR. Intensive care unit drug use and subsequent quality of life in acute lung injury patients. *Crit Care Med.* 2000;28(11):3626-30.

29. Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, Pliskin N, Pohlman AS, Hall JB. The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(12):1457-61.
30. Jones C, Griffiths RD, Humphris G, Skirrow PM. Memory, delusions, and the development of acute posttraumatic stress disorder-related symptoms after intensive care. *Crit Care Med.* 2001;29(3):573-80.
31. Jackson JC, Hart RP, Gordon SM, Hopkins RO, Girard TD, Ely EW. Post-traumatic stress disorder and post-traumatic stress symptoms following critical illness in medical intensive care unit patients: assessing the magnitude of the problem. *Crit Care.* 2007;11(1):R27.
32. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault PF, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1691-9.
33. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA.* 2004;291(14):1753-62.
34. Tobar E, Romero C, Galleguillos T, Fuentes P, Cornejo R, Lira MT, et al. [Confusion Assessment Method for diagnosing delirium in ICU patients (CAM-ICU): cultural adaptation and validation of the Spanish version]. *Med Intensiva.* 2010;34(1):4-13. Spanish.
35. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med.* 2001;27(8):1297-304.
36. Chevron V, Ménard JF, Richard JC, Girault C, Leroy J, Bonmarchand G. Unplanned extubation: risk factors of development and predictive criteria for reintubation. *Crit Care Med.* 1998;26(6):1049-53.